

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
19 janvier 2006 (19.01.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/005845 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/593, 31/57,
9/12, 47/10, 47/44, A61P 17/00, 17/06

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001497

(22) Date de dépôt international : 15 juin 2005 (15.06.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0406614 17 juin 2004 (17.06.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **GAL-
DERMA S.A.** [CH/CH]; Zugerstrasse 8, CH-6330 Cham
(CH).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **WILL-
COX, Nathalie** [FR/FR]; 893, chemin de la Siagne,
F-06460 Saint Vallier de Thiey (FR). **ORSONI, Sandrine**
[FR/FR]; Les Jardins de Mandelieu, 522, rue de Boeri,
F-06210 Mandelieu (FR). **MALLARD, Claire** [FR/FR];
Domaine La Jouvencelle, 1122 chemin du Château,
F-06250 Mougins (FR).

(74) Mandataire : **L'OREAL**; ANDRAL Christophe - D.I.P.I.,
25-29 Quai Aulagnier, F-92600 Asnières (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: SPRAY COMPOSITION COMPRISING A COMBINATION OF CALCITRIOL AND CLOBETASOL PROPIONATE,
AN ALCOHOLIC PHASE, AT LEAST ONE VOLATILE SILICONE AND ONE NON VOLATILE OILY PHASE

(54) Titre : COMPOSITION SOUS FORME DE SPRAY COMPRENANT UNE ASSOCIATION DE CALCITRIOL ET DE PRO-
PIONATE DE CLOBETASOL, UNE PHASE ALCOOLIQUE, AU MOINS UN SILICONE VOLATILE ET UNE PHASE HUI-
LEUSE NON VOLATILE

(57) Abstract: The invention concerns an anhydrous spray composition comprising as pharmaceutical active principle a combi-
nation of clobetasol propionate and calcitriol, an alcoholic phase, at least one volatile silicone and one non-volatile oily phase in a
physiologically acceptable medium, a method for preparing same, use thereof in cosmetics and in dermatology.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition anhydre sous forme de spray comprenant en tant qu'actif pharmaceutique
l'association de propionate de clobétasol et de calcitriol, une phase alcoolique, au moins un silicone volatil et une phase huileuse
non volatile dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation, à son utilisation en cosmétique et en der-
matologie.

WO 2006/005845 A1

COMPOSITION SOUS FORME DE SPRAY COMPRENANT UNE ASSOCIATION DE CALCITRIOL ET DE PROPIONATE DE CLOBETASOL, UNE PHASE ALCOOLIQUE, AU MOINS UN SILICONE VOLATILE ET UNE PHASE HUILEUSE NON VOLATILE

5 L'invention se rapporte à une composition anhydre sous forme de spray comprenant en tant qu'actif pharmaceutique l'association de propionate de clobétasol et de calcitriol, une phase alcoolique, au moins un silicone volatil et une phase huileuse non volatile dans un milieu physiologiquement acceptable, à son procédé de préparation, à son utilisation en cosmétique et en dermatologie. La composition permet d'obtenir une bonne pénétration de l'actif à travers les
10 couches cutanées.

L'association de principes actifs n'est pas utilisée d'une manière classique dans le traitement des affections dermatologiques. Les difficultés principalement rencontrées par l'homme du métier lors de l'association de deux principes actifs sont les problèmes d'instabilité chimique et les
15 interactions que les principes actifs peuvent présenter, lorsqu'ils sont présents au sein de la même formulation.

Peu de traitement existe donc associant le calcitriol et un corticoïde. En effet, la vitamine D et ses dérivés sont instables dans les milieux aqueux, et sensibles aux pH acides alors que les
20 corticoïdes et plus particulièrement le propionate de clobétasol, sont eux, sensibles aux milieux basiques. Il n'était donc pas évident pour l'homme du métier d'associer et de stabiliser au sein d'une même composition un actif de type vitamine D et un corticostéroïde.

Le calcitriol est un analogue de la vitamine D utilisé pour réguler le taux de calcium dans
25 l'organisme. Son utilisation dans le traitement des maladies dermatologiques a notamment été décrite dans le brevet US 4,610,978 pour le traitement du psoriasis. Ce brevet suggère des compositions comprenant du calcitriol qui peuvent en outre contenir une quantité d'un agent anti-inflammatoire tel qu'un corticostéroïde, cependant aucun mode de réalisation concret d'association de calcitriol et de corticostéroïde n'est décrit ni testé en terme d'efficacité.

30

La demanderesse a décrit dans la demande FR 2 848 454 que l'association du calcitriol avec un corticostéroïde permet d'obtenir un effet synergique dans le traitement de certaines affections dermatologiques telles que le psoriasis, la dermatite atopique, la dermatite de contact et la dermatite séborrhéique, sans toutefois proposer des compositions pharmaceutiques stables
35 associant les deux actifs.

Par ailleurs, dans le domaine de la dermatologie et de la formulation de compositions pharmaceutiques, l'homme du métier est amené à chercher des compositions qui, non seulement doivent être stables physiquement et chimiquement mais également doivent permettre de libérer l'actif et de favoriser sa pénétration à travers les couches cutanées afin d'en améliorer son efficacité.

Les compositions pharmaceutiques doivent, de plus, présenter une bonne cosméticité et être préférentiellement non irritantes.

Il existe actuellement de nombreuses compositions topiques comprenant un agent actif et permettant de favoriser sa pénétration dans la peau grâce à la présence notamment d'une forte teneur en glycol pro-pénétrant. Ces compositions sont formulées sous formes d'émulsions à forte teneur en phase grasse que l'on appelle communément "lipocrèmes", sous formes de compositions anhydres que l'on appelle "onguents", sous forme de compositions fluides à forte teneur en solvants volatiles, tels que l'éthanol ou l'isopropanol, destinées à une application sur le cuir chevelu, appelées également "lotions capillaires", ou encore sous forme d'émulsions H/E visqueuses, que l'on appelle aussi "crèmes H/E".

La stabilisation d'une formulation comprenant un tel pourcentage de glycol rend nécessaire l'emploi dans l'émulsion d'agents émulsifiants et stabilisants de type glycéryl stéarate ou PEG 100 stéarate ou encore d'agents stabilisants ou facteurs de consistance de type cire blanche ou alcool céstéarylique qui conduisent à la formation d'une crème visqueuse, c'est à dire dont la viscosité est supérieure à 10 Pa.s (10000 centipoises, mesurée avec un appareil Brookfield modèle LVDV II + mobile n° 4, à une vitesse de 30 tours/min pendant 30 secondes et à une température de 25 °C +/- 3 °C). Cette viscosité confère donc au produit une difficulté d'application. Ces compositions présentent donc d'une part, une mauvaise acceptabilité cosmétique due à leur viscosité, et, d'autre part, des risques d'intolérance provoqués par la présence de fortes proportions de glycol. De plus ces viscosités élevées confèrent aux formulations des difficultés d'application sur les différentes parties du corps touchées par la pathologie. En conséquence, la plupart des traitements existants, sous forme de crèmes ou gels ou pommades, nécessitent l'aide d'une tierce personne pour les appliquer sur les zones difficiles d'accès. La tierce personne doit donc toucher à la fois le produit contenant l'actif et les plaques de psoriasis, ce qui conduit à une situation non idéale d'un point de vue confort d'utilisation et sécurité de la tierce personne. L'homme du métier sait également que la non

observance du traitement prescrit pour des raisons invoquées précédemment est l'une des causes principales d'échec du traitement, l'article « *patients with psoriasis and their compliance with medication* » (Richards & all, J Am Acad Dermatol Oct 99, p581-583) indique que près de 40% des patients avec une maladie chronique telle que le psoriasis ne suivent pas leur traitement. Il a été démontré que l'adhésion du patient à son traitement est directement liée aux caractéristiques du véhicule de la composition appliquée. L'article « *Patients with psoriasis prefer solution and foam vehicles : a quantitative assessment of vehicle preference* » (Housman & all; CUTIS, dec 2002 vol 70, p 327 à 332) indique que les patients psoriatiques préféreront une solution ou une mousse plutôt qu'un onguent, une crème ou un gel.

L'homme du métier connaît par ailleurs des formulations contenant des composés siliconés conduisant à des compositions agréables d'utilisation. Ainsi, dans le brevet US 6,538,039, une nouvelle formulation d'actif pour une administration transdermique a été mise au point comprenant des composés siliconés afin de déposer un film à la surface de la peau. Dans cette demande également, le passage transdermique est facilité par la présence obligatoire de promoteur d'absorption que sont, entre autres composés cités, les glycols.

Dans la demande de brevet EP 0 966 972, les compositions décrites peuvent être formulées sous forme de spray et comprennent un composé actif, une gomme silicone et un excipient pharmaceutiquement acceptable. Le problème que se propose de résoudre l'invention décrite dans EP 0 966 972 est de déposer un film substantif à la surface de la peau, problème résolu grâce à la présence de la gomme de silicone.

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est de concevoir une composition stable physiquement et chimiquement permettant d'associer au sein d'une même formule le calcitriol et le propionate de clobetasol (ou 17-propionate de clobetasol, ces deux dénominations étant utilisées indifféremment par la suite). La composition doit améliorer la pénétration des actifs pharmaceutiques, tout en évitant la présence de forte teneur en glycol. La composition selon l'invention doit également présenter une facilité d'utilisation et une cosméticité acceptable pour une application sur toutes les zones du corps pouvant être touchées par la pathologie.

L'art antérieur le plus proche de l'invention est la demande internationale WO 00/64450 mentionnant l'utilisation d'une composition pharmaceutique contenant un analogue de la vitamine D et un corticostéroïde. Tous les exemples de compositions de cette demande de brevet associent uniquement le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone. Les compositions préférées décrites dans la demande et permettant de stabiliser les deux actifs sont des compositions sous forme d'onguent. Mais ces compositions présentent les inconvénients cités plus haut en ce qui concerne le confort et la facilité d'application. La lecture de cet art antérieur ne permet en aucun cas à l'homme du métier de déduire les compositions pulvérisables, donc faciles d'application telles que décrites dans la présente demande avec les actifs propionate de clobetasol et calcitriol solubilisés et stables au sein de la composition.

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est donc de concevoir une composition stable physiquement et chimiquement, permettant d'associer au sein d'une même composition les deux actifs calcitriol et propionate de clobetasol agissant en synergie pour le traitement du psoriasis, la composition selon l'invention devant également présenter une facilité d'utilisation et une cosméticité acceptable pour une application sur toutes les zones du corps pouvant être touchées par la pathologie.

Par stabilité physique selon l'invention, on entend une composition ne présentant aucune modification d'aspect macroscopique (séparation de phase, changement de couleur ou d'aspect, etc..) ni microscopique (recristallisation des actifs) après stockage aux températures de 4°C et 40°C, pendant 2, 4, 8, 12 semaines.

Par stabilité chimique selon l'invention, on entend une composition dans laquelle la teneur en principe actif reste stable après trois mois à température ambiante et à 40 °C. Une teneur stable en principe actif signifie selon l'invention que le teneur présente très peu de variation par rapport à la teneur initiale, c'est-à-dire que la variation de teneur en principe actif au temps T ne doit pas être inférieure à 90% de la teneur initiale T0, et préférentiellement pas inférieure à 95% de la teneur initiale à T0.

La demanderesse a trouvé de manière surprenante que la composition comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) une quantité thérapeutiquement efficace d'un corticoïde sous forme solubilisée et plus particulièrement le propionate de clobétasol ;
- b) une quantité thérapeutiquement efficace d'un dérivé de vitamine D sous forme solubilisée et plus particulièrement le calcitriol ;
- 5 c) un alcool ;
- d) au moins un silicone volatile ;
- e) une phase huileuse non volatile, composée d'une ou plusieurs huiles ;

ladite composition étant pulvérisable, c'est-à-dire adaptée au conditionnement sous forme de spray, conduisait à une composition qui résout les problèmes posés.

10

La composition de la présente invention, tout en permettant une bonne pénétration des principes actifs, présente également une très bonne acceptabilité et tolérance auprès des patients, comme décrit dans les exemples de la présente invention. Il s'avère donc que la composition selon l'invention est particulièrement adaptée au traitement des affections

15 dermatologiques et plus particulièrement bien adaptée pour le traitement du psoriasis.

L'invention concerne donc une composition liquide à température ambiante, de préférence pulvérisable, comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- 20 a) une quantité thérapeutiquement efficace de propionate de clobetasol sous forme solubilisé ;
- b) une quantité thérapeutiquement efficace de calcitriol sous forme solubilisé
- c) une phase alcoolique ;
- d) au moins un silicone volatile ;
- e) une phase huileuse non volatile composée d'une ou plusieurs huiles.

25

Par forme solubilisée, on entend une dispersion à l'état moléculaire dans un liquide, aucune cristallisation de l'actif n'étant visible à l'œil nu ni même au microscope optique en polarisation croisée.

30 Par composition pulvérisable, on entend une composition liquide, fluide et qui s'écoule rapidement sous son propre poids, à température ambiante. Par température ambiante, on entend une température d'environ 25°C.

Le spray peut être obtenu par des moyens conventionnels de formulation connus de l'homme du métier, comme cela est expliqué ci-après.

De préférence, la composition est anhydre. Par composition anhydre, on entend au sens de la présente invention, une composition sensiblement exempte d'eau, c'est-à-dire présentant une teneur en eau inférieure ou égale à 1% en poids par rapport au poids total de la composition, en particulier inférieure ou égale à 0,5%, de préférence égale à zéro.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 0,00001 et 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition d'un agent actif dérivé de vitamine D, de préférence entre 0,0001 et 0,001 % en poids, et plus préférentiellement entre 0,0002 et 0,0005 % en poids. La composition selon l'invention comprend plus particulièrement 0,0003 % de calcitriol en poids par rapport au poids total de la composition.

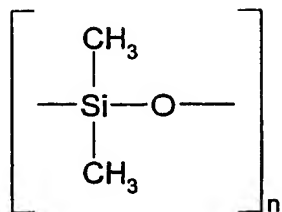
Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 0,0001 et 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition d'un corticoïde, de préférence entre 0,001 et 0,05 % en poids. Les compositions préférées selon l'invention comprennent plus particulièrement 0,025 % ou 0,05 % de propionate de clobétasol en poids par rapport au poids total de la composition.

Par phase alcoolique selon l'invention, on entend au moins un composé alcoolique. A titre d'exemple non limitatif d'alcool utilisable selon l'invention, on peut citer les alcools aliphatiques, linéaires ou ramifiés, tel l'éthanol anhydre, l'isopropanol, le butanol. La composition selon l'invention contient préférentiellement de l'éthanol.

Avantageusement la composition contient un alcool entre 5 et 60 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 10 et 40 % en poids.

Une composition préférée selon l'invention contient entre 10 et 40 % en poids d'éthanol.

Par silicone volatile selon l'invention, on entend des composés polyorganosiloxanes, pouvant être cycliques ou linéaires, ayant une pression mesurable dans des conditions ambiantes. Les silicones volatiles cycliques selon l'invention, sont les polydiméthylcyclosiloxanes, à savoir des composés de formule



avec n compris entre 3 et 6 en moyenne et de préférence n=4 ou n=5, généralement connus sous le nom de cyclométhicones. Les silicones volatiles linéaires selon l'invention sont des polysiloxanes linéaires tels l'héxaméthylidisiloxane ou les diméthicones de bas poids moléculaires. Les silicones volatiles linéaires ont généralement une viscosité inférieure à environ 5 centistokes à 25°Celsius, alors que les silicones volatiles cycliques ont une viscosité inférieure à environ 10 centistokes à 25°Celsius.

Les silicones volatiles préférés selon l'invention sont les siloxanes linéaires et plus préférentiellement l'héxaméthylidisiloxane. On peut citer à titre d'exemple le produit commercialisé par la société DOW CORNING, le DC Fluid 0.65cSt.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 10 et 60% en poids par rapport au poids total de la composition du silicone volatile, de préférence entre 20 et 50% en poids, et plus préférentiellement entre 15 et 45% en poids.

Par phase huileuse non volatile, selon l'invention, on entend une phase huileuse non volatile convenant pour une composition pharmaceutique ou cosmétique. Les huiles non volatiles ont généralement une viscosité supérieure à environ 10 centipoises à 25°C, et peuvent atteindre une viscosité allant jusqu'à 1 000 000 centipoises à 25°C. L'huile non volatile peut être une large variété d'huiles synthétiques ou naturelles, silicones ou organiques, dont une liste non exhaustive est donnée à titre indicatif.

(a) les Esters

Des exemples d'huile non volatile utilisable selon l'invention comprennent les esters de formule RCO-OR' avec R et R', identiques ou différents, représentant une chaîne, linéaire ou ramifiée, d'un alkyl, alkényl, alkoxycarbonylalkyl, ou alkoxycarbonyloxyalkyl ayant de 1 à 25 atomes de carbone, de préférence de 4 à 20 atomes de carbone. Des exemples de tels esters incluent l'isononaote d'isotricédyle, le diheptanoate de PEG-4, le néopentanoate

d'isostéaryle, le néopentanoate de tridécyle, l'octanoate de cétyle, le palmitate de cétyle, le ricinoléate de cétyle, le stéarate de cétyle, le myristate de cétyle, le dicaprylate/caprate de coco, l'isostéarate de décyle, l'oléate d'isodécyle, le néopentanoate d'isodécyle, le néopentanoate d'isohéxyle, le palmitate d'octyle, le malate de dioctyle, l'octanoate de tridécyle, le myristate de myristyle, l'octododécanol.

(b) les Esters glycéryles d'acides gras

L'huile peut comprendre également les esters gras d'acides gras naturels, ou les triglycérides de source animale ou végétale. De tels exemples incluent, l'huile de castor, l'huile de lanoline, le citrate de triisocétyle, les triglycérides ayant de 10 à 18 atomes de carbone, les triglycérides capryliques/capriques, l'huile de noix de coco, l'huile de maïs, l'huile de coton, l'huile de lin, l'huile de vison, l'huile d'olive, l'huile de palme, le beurre d'illipé, l'huile de colza, l'huile de soja, l'huile de tournesol, l'huile de noix et équivalent.

(c) Les glycérydes d'acides gras

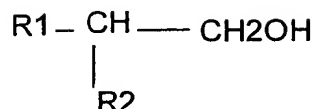
Les huiles qui conviennent également sont les esters glycéryles synthétiques ou semi-synthétiques, comme les mono-, di-, triglycérides d'acides gras, qui sont des huiles ou des graisses naturelles modifiées, pas exemple, le stéarate de glycéryle, le dioléate de glycéryle, le distéarate de glycéryle, le trioctanoate de glycéryle, le distéarate de glycéryle, le linoléate de glycéryle, le myristate de glycéryle, l'isostéarate de glycéryle, les huiles de castor PEG, les oléates de glycéryle PEG, les stéarates de glycéryle PEG, et équivalent.

(d) Les hydrocarbones non volatiles

Conviennent également très bien à la composition selon l'invention en tant que solvant non volatile, les hydrocarbones non volatiles, telles que les paraffines, les isoparaffines, les huiles minérales, et équivalent.

(e) Les esters de Guerbet

Les esters de Guerbet sont des esters résultant de la réaction d'un alcool de Guerbet de formule générale :



Et d'un acide carboxylique de formule générale

R3 COOH ou HOOC-R3-COOH,

- 5 R1 et R2, identiques ou différents représentent un alkyl ayant de 4 à 20 atomes de carbone, R3 représente un radical gras substitué ou non, tel qu'une chaîne alkyle ou alkylène, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, ayant de 1 à 50 atomes de carbone, un phényle, pouvant être substitué par un halogène, un hydroxyle, un carboxyle, ou un alkylcarbonylhydroxy.
- 10 Les alcools de Guerbet, mentionnés précédemment et notamment ceux de type octyldodecanol commercialisé sous le nom de Eutanol G conviennent également à la composition selon l'invention.
- 15 Préférentiellement, les composés constituant la phase huileuse de la composition selon l'invention sont les triglycérides caprilique/caprique, commercialisé sous le nom de Miglyol 812, l'isononanoate de cétéaryle commercialisé sous le nom de Cetiol SN et les huiles végétales (huile d'amande douce, huile de sésame, huile de germe de blé, huile d'olive, huile de jojoba...), utilisés seul ou en mélange.
- 20 La composition selon l'invention comprendra préférentiellement le Miglyol 812. En effet, les triglycérides sont un des composants de la peau, ils font partie des lipides naturels de la peau avec les céramides, le cholestérol, les phospholipides. Ils s'intègrent dans les couches profondes de l'épiderme et compensent la perte en hydratation de la peau. La barrière protectrice de la peau est régénérée de manière spécifique et durable.
- 25 Les « Medium chain triglycerides » dont fait partie le Miglyol 812 utilisé sont composés d'acides gras caprylique (C8) et caprique (C10) dérivés de l'huile de coco ou l'huile de noyau de palme.
- Ses propriétés principales sont :
- 30 - émollient de basse viscosité, augmentant l'étalement sur la peau,
- solvant d'actif lipophile, pénètre rapidement dans la peau et favorise la pénétration d'actif, et
- pas de sensation de gras à l'application, ne laisse pas de résidus gras.

Il est particulièrement recommandé d'utiliser des émollients dans le cas de pathologie telle que le psoriasis.

Les émollients aident à hydrater et adoucir les plaques de psoriasis.

- 5 Lorsque l'on applique par exemple une forte concentration en alcool ou en solvant volatile, des sensations de brûlures peuvent déranger des patients ayant une peau très irritée.

Pour compenser ces sensations d'irritation, l'utilisation de lipides en tant qu'émollients permet de restaurer la fonction normale de la barrière cutanée et de la protéger des influences
10 extérieures.

Avantageusement, la composition selon l'invention comprend entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de phase huileuse, de préférence entre 20 et 60% en poids, et plus préférentiellement entre 30 et 45% en poids.

15 Selon un mode préféré, la composition selon l'invention contient également des composés anti-oxydants tels que la DL α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène, le propyl gallate, la Superoxide Dismutase, l'ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Les anti-oxydants préférentiellement utilisés dans la composition selon l'invention sont la DL α -
20 tocophérol, le butylhydroxyanisole et le butylhydroxytoluène.

Selon un mode préféré de composition selon l'invention, la composition comprend également une gomme de silicone. La demanderesse a, en effet, découvert de manière surprenante qu'une composition comprenant une gomme silicone dans les concentrations définies ci-
25 après présente une pénétration plus rapide de l'actif à travers les différentes couches cutanées.

Par gommes de silicone, on entend les gommes de silicones connues par l'homme de l'art et notamment celles décrites dans la demande de brevet EP 0 966 972 incorporée ici par
30 référence. Selon ce mode préféré de composition selon l'invention, la gomme de silicone est introduite à la concentration comprise entre 0,001 et 3% en poids, de préférence entre 0,01 et 1% en poids. Dow Corning propose un produit commercial vendu sous le nom de DC Silmogen Carrier qui se compose de 99% d'héxaméthylidisiloxane et de 1% de gomme de

silicone, produit qui pourra avantageusement être utilisé dans une des compositions selon l'invention.

La composition selon l'invention peut également contenir des tensioactifs. Les tensioactifs
5 utilisables selon l'invention sont de type tensionactif anionique tel les carboxylates, et
notamment les savons, les sulfonates d'alkyle aryle, les sulfates d'alkyle éther, les sulfates
d'alkyles, les sulfates d'alcool. De façon plus particulière, les anions de ces tensioactifs sont
couplés à un cation tel les cations métalliques du sodium ou du potassium. Les tensioactifs
préférés selon l'invention sont aussi les tensioactifs de type polysorbate et poloxamer.
10 De préférence, les tensioactifs utilisés selon la présente invention sont le lauryl sulfate de
Sodium, le polysorbate 80 (TWEEN 80 de la société Uniqema) et le poloxamer 124
(SYNPERONIC PEL44 de la société Uniqema).

Le véhicule pharmaceutiquement acceptable selon l'invention doit être choisi de telle manière
15 que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient
pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée. Le véhicule peut être
composé d'un seul excipient tel un solvant, ou d'un mélange d'excipients tels ceux utilisés
pour la formulation d'une émulsion. A titre d'exemples non limitatifs d'excipients pouvant être
utilisés seuls ou en mélange, on peut citer l'eau, les solvants, les diluants, tout excipient
20 utilisable pour la formulation d'une émulsion, d'un lait, d'un gel, d'un onguent, d'une
composition moussante. Ces excipients sont des composés couramment utilisés dans la
formulation de composition pharmaceutique. De façon préférentielle, les excipients selon
l'invention sont l'eau, les alcools, les polyols, les éthers, les esters, les aldéhydes, les
cétones, les acides et alcools gras, les esters gras. Plus préférentiellement, l'excipient utilisé
25 sera un alcool, tel l'éthanol.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition selon l'invention
comprend, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :

- a) entre 0,0001 et 0,1% de propionate de clobétasol ;
- 30 b) entre 0,00001 et 0,1% de calcitriol ;
- c) entre 5 et 60% d'éthanol ;
- d) entre 10 et 60% de silicone volatile ;

- e) entre 1 et 80% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisi parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle et les huiles végétales.
- 5 Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la composition selon l'invention comprend dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :
- a) entre 0,001 et 0,05 % de propionate de clobetasol ;
 - b) entre 0,0002 et 0,0005 % de calcitriol ;
 - c) entre 10 et 40 % d'éthanol ;
 - 10 d) entre 15 et 45% de silicone volatile ;
 - e) entre 30 et 45% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisi parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle et les huiles végétales.
- 15 La composition préférée selon l'invention est donc une composition liquide à température ambiante, de préférence pulvérisable, comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :
- a) une quantité thérapeutiquement efficace de propionate de clobetasol sous forme solubilisé ;
 - 20 b) une quantité thérapeutiquement efficace de calcitriol sous forme solubilisée ;
 - c) une phase alcoolique ;
 - d) au moins un silicone volatile ;
 - e) une phase huileuse non volatile composée d'une ou plusieurs huiles ;
 - f) un anti-oxydant ;
 - 25 g) une gomme de silicone.

La composition pharmaceutique selon l'invention pourra en outre contenir des additifs inertes ou des combinaisons de ces additifs, tels que :

- des agents mouillants ;
- 30 - des agents d'amélioration de la saveur ;
- des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque ;
- des agents stabilisants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- des agents régulateurs de pH ;

- des agents modificateurs de pression osmotique ;
- des agents émulsionnants ;
- des filtres UV-A et UV-B ;
- des agents propénétrants ;
- 5 - et des polymères synthétiques.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par
10 l'addition envisagée.

La composition selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses, elle est pulvérisable et adaptée au conditionnement sous forme de spray.

- 15 Le spray peut être obtenu par des moyens conventionnels de formulation connus de l'homme du métier. Par exemple, la composition peut être pulvérisée par un pulvérisateur mécanique qui pompe la composition au sein d'un récipient, flacon ou équivalent. De même, la composition peut être propulsée au moyen d'un gaz comme cela est bien connu par l'homme de l'art. Les gaz propulseurs conventionnels tels que l'air ou les hydrocarbures sont efficaces
20 tant qu'ils n'interfèrent pas avec la composition. La composition passe à travers une buse qui peut être dirigée directement à l'endroit désiré de l'application. La buse peut être choisie de façon à appliquer la composition sous forme d'une vaporisation ou d'un jet de gouttelette, selon les techniques connues de l'homme de l'art. Selon l'actif pharmaceutique choisi, le mécanisme de pulvérisation doit être capable de délivrer toujours la même quantité d'actif.
- 25 Les mécanismes permettant de contrôler la quantité de composition à délivrer par le spray sont également connues de l'homme de l'art. Par exemple, la quantité de gaz propulseur peut être calculée de façon à propulser l'exacte quantité de produit désirée.

De préférence pour la composition selon l'invention, on utilisera un flacon vaporisateur
30 doseur dont les caractéristiques de surface d'application et de doses sont contrôlées et reproductibles. Par exemple, le vaporisateur utilisé est constitué d'un flacon équipé d'une valve doseuse de 25µl.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :

- des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
- des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal),
- des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, notamment le psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,
- des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes, d'origine virale ou non, notamment les verrues vulgaires, les verrues planes l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T,
- des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,
- des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,
- des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,
- des maladies immunes bulleuses,
- des maladies du collagène notamment la sclérodermie,
- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V, du vieillissement de la peau, photo-induit ou chronologique ou des pigmentations et des kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique notamment la xérose,
- des troubles de la fonction sébacée notamment l'hyperséborrhée de l'acné, la séborrhée simple ou la dermite séborrhéique,
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- des désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo,
- des affections du métabolisme des lipides, tel l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète non insulino-dépendant ou le syndrome X,

- des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- des états cancéreux ou précancéreux,
- de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
- 5 - des troubles du système immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en plaque, ou autres dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou
- des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension.

En particulier, l'invention se rapporte à l'utilisation d'une composition telle que définie
10 précédemment pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement du psoriasis.

Dans un mode préféré d'utilisation de la composition, celle-ci contiendra 0,025% de 17-propionate de clobétasol et 0,0003% de calcitriol en présence d'éthanol et sera utilisée pour
15 la fabrication d'un médicament destiné à traiter le psoriasis.

Dans un mode préférée de l'invention, le ratio solvant volatil / phase non volatile est optimisé de façon à conserver une évaporation rapide des solvants propice à la pénétration des actifs, mais à présenter une teneur en phase non volatile suffisante pour apporter une substantivité
20 à la composition et permettre ainsi de maintenir plus longtemps le produit sur la peau favorisant l'émollience.

Le ratio solvant volatil / phase non volatile sera de préférence compris entre 1 et 2,5.

Les exemples suivants montrent de façon non exhaustive des exemples de formulation de la
25 composition selon l'invention ainsi que des résultats de stabilité chimique et physique.

Exemple 1 : Test de stabilité du calcitriol dans différentes phases huileuse et/ou alcoolique.

30

Des données de stabilités du calcitriol ont été générées dans divers excipients, dont l'éthanol 100, le mélange de l'éthanol 100 (75%) / Cyclométhicone 5 (25%), ou les huiles telles que le Miglyol 812 et le Cetiol SN.

a) Stabilité du calcitriol dans l'éthanol

Solution de calcitriol 30ppm dans qsp 100% d'éthanol absolu en présence de 0.02% de BHT.
Technique de dosage par HPLC contre substance de référence.

- 5 Au temps initial (T0), on considère que la composition comprend 100% de calcitriol.

Concentration mesurée de calcitriol en % par rapport à T0 :

Conditions de stabilité	T 1 semaine	T 2 semaines	T 3 semaines	T 4 semaines
-18°C	100.9%	100.5%	99.5%	99.5%
+4°C	97.7%	98.6%	98.1%	97.7%
+30°C	/	93.4%	/	93.0%

Ces résultats montrent une bonne stabilité du calcitriol dans l'éthanol.

10

b) Stabilité du calcitriol dans l'éthanol / cyclopentasiloxane

Solution de calcitriol 30ppm dans qsp 75% d'éthanol absolu + 25% de cyclopentasiloxane en présence de 0.02% de BHT.

15

Technique de dosage par HPLC contre substance de référence.

Au temps initial (T0), on considère que la composition comprend 100% de calcitriol.

Concentration mesurée de calcitriol en % par rapport à T0 :

Conditions de stabilité	T 2 semaines	T 3 semaines	T 4 semaines
-18°C	100.4%	101.3%	99.2%
+4°C	99.2%	99.6%	97.5%
+30°C	93.8%	/	93.3%

20

Ces résultats montrent une bonne stabilité du calcitriol dans le mélange éthanol / cyclopentasiloxane.

La fabrication des compositions selon l'invention s'effectue à température ambiante, sous sorbonne et en lumière inactinique.

- 5 Dans un flacon introduire l'antioxydant, le calcitriol et l'alcool, mettre sous agitation jusqu'à parfaite solubilisation du calcitriol.
- Puis ajouter le propionate de clobetasol, continuer l'agitation jusqu'à solubilisation du propionate de clobetasol.
- Lorsque les deux actifs sont parfaitement solubilisés, introduire successivement le reste des
- 10 constituants de la formule.
- Laisser sous agitation jusqu'à parfaite homogénéité du mélange.

Exemple 3

15

CONSTITUANTS	%
PROPANOL-2	Qs 100
DL ALPHA TOCOPHEROL	0.05
CALCITRIOL	0.0003
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.001
CETEARYL ISONONANOATE	40
1,2 PROPANEDIOL	10
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	35

Le mode opératoire est celui précédemment décrit à l'exemple 2.

Obtention d'une solution liquide incolore.

20

Exemple 4

a) Composition

CONSTITUANTS	%
--------------	---

ETHANOL ABSOLU	Qs 100
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0009
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDES	30
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	40

Le mode opératoire est celui précédemment décrit à l'exemple 2.

Obtention d'une solution liquide incolore.

5 b) Stabilité physique de la composition

La stabilité physique des formulations est mesurée par une observation macroscopique et microscopique de la formulation à température ambiante et à 4°C après 2, 4, 8, 12 semaines.

10 A température ambiante, l'observation macroscopique permet de garantir l'intégrité physique des produits et l'observation microscopique permet de vérifier qu'il n'y a pas recristallisation des actifs solubilisés.

A 4°C, l'observation microscopique vérifie la non-recristallisation des actifs solubilisés.

Spécifications à T0

15 *Aspect macroscopique* : Solution liquide incolore

Aspect microscopique : Absence de cristaux de Calcitriol et de clobetasol 17-propionate.

Temps→ Conditions de stabilité ↓	T 1M	T2M	T3M
TA	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications
+4°C	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications

20 c) Stabilité chimique de la composition:

- Stabilité du calcitriol :

Dosage de l'actif par étalonnage externe en HPLC.

Temps→ Conditions de stabilité ↓	T 0	T 1M	T2M	T3M
TA	104.2	105.9%	105%	105.3%

5

- Stabilité du 17-propionate de clobetasol :

Dosage de l'actif par étalonnage interne en HPLC

Temps→ Conditions de stabilité ↓	T 0	T 1M	T2M	T3M
TA	98.8%	102%	100.20%	98%

10

Exemple 5

a) Composition :

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	Qs 100
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0009
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDES	45
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	25

15

Même mode opératoire que précédemment décrit à l'exemple 2.

Obtention d'une solution liquide incolore.

b) Stabilité physique de la composition :

20

Spécifications à T0

Aspect macroscopique : Solution liquide incolore

Aspect microscopique : Absence de cristaux de calcitriol et de clobetasol 17-propionate.

Temps→ Conditions de stabilité ↓	T 1M	T2M	T3M
TA	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications
+4°C	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications

5

c) Stabilité chimique de la composition:

Stabilité du calcitriol

Dosage de l'actif par étalonnage externe en HPLC

10

Temps→ Conditions de stabilité ↓	T 0	T 1M	T2M	T3M
TA	103.6%	104.8%	103.5%	106.30%

Stabilité du 17-propionate de clobetasol

Dosage de l'actif par étalonnage interne en HPLC.

Temps→ Conditions de stabilité ↓	T 0	T 1M	T2M	T3M
TA	108.1%	111%	108.8%	106.20%

15

Exemple 6a) Composition :

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	Qs 100
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0003
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDES	45
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	25

5

Même mode opératoire que précédemment décrit à l'exemple 2.

Exemple 7

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	QS 100
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDE	37
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0003
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	40

10

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 2

On obtient une solution liquide incolore.

Exemple 8 : stabilité physique de la composition selon exemple 7

15

La stabilité des formulations est mesurée par une observation macroscopique et microscopique de la formulation à température ambiante, à 4°C et à 40°C après 2, 4, 8, 12 semaines.

A température ambiante, l'observation macroscopique permet de garantir l'intégrité physique des produits et l'observation microscopique permet de vérifier qu'il n'y a pas de recristallisation de l'actif solubilisé.

A 4°C, l'observation microscopique vérifie la non recristallisation des actifs solubilisés.

- 5 A 40°C, l'observation macroscopique vérifie l'intégrité du produit fini.

Spécifications à T0

Aspect macroscopique : spray liquide incolore ou très légèrement jaune.

Aspect microscopique : Absence de cristaux de Calcitriol et de Clobetasol 17-propionate

10

Temps→ Conditions de stabilité ↓	T 1M	T2M	T3M
TA	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications
+4°C	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications	Conforme aux spécifications

Exemple 9 : stabilité chimique des actifs au sein de la composition selon exemple 7

15

Stabilité du calcitriol

Temps→ Conditions de stabilité ↓	T 0	T 1M	T2M	T3M
TA	101.2%	106.4%	107.6%	107.4%

20 *Stabilité du 17-propionate de clobetasol*

Temps→ Conditions de stabilité ↓	T 0	T 1M	T2M	T3M
TA	96.4%	97.1%	98.4%	97.9%

Exemple 10

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	QS 100
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDE	17
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0003
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.025
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	70

5

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 2

On obtient une solution liquide incolore.

Exemple 11

10

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	QS 100
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDE	17
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0003
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.01
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	70

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 2

On obtient une solution liquide incolore.

Exemple 12

15

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	QS 100
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDE	17
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0003
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.05
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	70

Le mode opératoire est celui décrit en exemple 2

On obtient une solution liquide incolore.

5

Exemple 13 : Etude de la libération / pénétration *in vitro* sur peau humaine de l'actif 17-propionate de clobétasol contenu dans 3 formulations différentes dont une selon l'invention.

- 10 L'objectif est de quantifier la pénétration cutanée de l'actif formulé dans différentes formulations *in vitro* sur peau humaine après 16 heures d'application.

Formulations testées:

- Crème émolliente Temovate® à 0.05 % (w/w) de 17-propionate de clobétasol
- 15 - Crème Temovate® à 0.05 % (w/w) de 17-propionate de clobétasol
- Composition selon l'invention de formule suivante A :

CONSTITUANTS	%
ETHANOL ABSOLU	QS 100
MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDE	17
BUTYLHYDROXYTOLUENE	0.04
CALCITRIOL	0.0003
CLOBETASOL 17-PROPIONATE	0.05
DIMETHICONOL AND HEXAMETHYL DISILOXANE	70

Les crèmes Temovate® sont commercialisées par la société GLAXOSMITHKLINE.

- Conditions expérimentales :** L'absorption percutanée est évaluée grâce à des cellules de diffusion constituées de 2 compartiments séparés par la peau humaine. Les formulations ont été appliquées sans occlusion pendant un temps d'application de 16 heures. Les formulations ont été appliquées à raison de 10 mg de formulation par cm² (*i.e.* 10 microgrammes de clobétasol 17-propionate). Pendant la durée de l'étude, le derme est en contact avec un liquide récepteur non renouvelé en fonction du temps (mode statique). Les expériences ont été réalisées avec 3 échantillons de peau provenant de 3 donneurs différents. A la fin de la période d'application, l'excès de surface est enlevé et la distribution du 17-propionate de clobétasol est quantifiée dans les différents compartiments de la peau et dans le liquide récepteur. Les concentrations de 17-propionate de clobétasol ont été quantifiées en utilisant un méthode d'HPLC/MS/MS classiquement connu de l'homme de l'art. (LQ: 1 ng.mL⁻¹).
- Les résultats sont exprimés en % de la dose appliquée (moyenne +/- écart-type) et sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Formulation		Quantité totale ayant pénétré
Temovate crème émolliente	Mean	5.00
	SEM	1.34
Temovate crème	Mean	8.43
	SEM	0.79
Composition A	Mean	13.03
	SEM	5.80

- Les résultats montrent que la quantité de clobétasol ayant pénétré avec la composition selon l'invention est supérieure à celle ayant pénétré avec les crèmes Temovate.

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :
 - a) une quantité thérapeutiquement efficace de propionate de clobétasol sous forme solubilisée ;
 - b) une quantité thérapeutiquement efficace de calcitriol sous forme solubilisée ;
 - c) une phase alcoolique ;
 - d) au moins un silicone volatil ;
 - e) une phase huileuse non volatile composée d'une ou plusieurs huiles ;
- caractérisée en ce que la composition est liquide à température ambiante.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est pulvérisable.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la phase alcoolique est l'éthanol.
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le silicone volatil est l'héxaméthylidisiloxane.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la phase huileuse comprend une ou plusieurs huiles choisi parmi le groupe constitué par les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle et les huiles végétales.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 comprenant, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable :
 - a) entre 0,001 et 0,05 % de propionate de clobétasol ;
 - b) entre 0,0002 et 0,0005 % de calcitriol ;
 - c) entre 10 et 40 % d'éthanol ;
 - d) entre 15 et 45% de silicone volatil ;
 - e) entre 30 et 45% d'une phase huileuse composée par une ou plusieurs huiles, choisi parmi les triglycérides caprilique/caprique, l'isononanoate de cétéaryle et les huiles végétales.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend également un composé anti-oxydant.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que
5 l'anti-oxydant est choisi parmi le DL α -tocophérol, le butylhydroxyanisole et le butylhydroxytoluène.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend également une gomme de silicone.
- 10
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend :
- a) une quantité thérapeutiquement efficace de propionate de clobetasol sous forme solubilisée ;
 - 15 b) une quantité thérapeutiquement efficace de calcitriol sous forme solubilisée ;
 - c) une phase alcoolique ;
 - d) au moins un silicone volatile ;
 - e) une phase huileuse non volatile composée d'une ou plusieurs huiles ;
 - f) un anti-oxydant ;
 - 20 g) une gomme de silicone.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend également un composé tensioactif.
- 25
12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que le tensioactif est choisi parmi le lauryl sulfate de sodium, les poloxamers et les polysorbates.
13. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement :
- 30
- des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

- des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darrier, des kératodermies palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal),
- des affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, notamment le psoriasis cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique, l'atopie cutanée, telle que l'eczéma, l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale,
- des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes ou malignes, d'origine virale ou non, notamment les verrues vulgaires, les verrues planes l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides, le lymphome T,
- des proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment des épithélioma baso et spinocellulaires,
- des lésions précancéreuses cutanées notamment les kératoacanthomes,
- des dermatoses immunes notamment le lupus érythémateux,
- des maladies immunes bulleuses,
- des maladies du collagène notamment la sclérodermie,
- des affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V, du vieillissement de la peau, photo-induit ou chronologique ou des pigmentations et des kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique notamment la xérose,
- des troubles de la fonction sébacée notamment l'hyperséborrhée de l'acné, la séborrhée simple ou la dermite séborrhéique,
- des troubles de la cicatrisation ou des vergetures,
- des désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo,
- des affections du métabolisme des lipides, tel l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète non insulino-dépendant ou le syndrome X,
- des affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- des états cancéreux ou précancéreux,
- de l'alopécie de différentes origines, notamment l'alopécie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements,
- des troubles du systèmes immunitaire, tel l'asthme, le diabète sucré de type I, la sclérose en plaque, ou autres dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire, ou

- des affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension.

14. Utilisation selon la revendication 13, pour la fabrication d'une composition destinée au traitement du psoriasis.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/001497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/593 A61K31/57 A61K9/12 A61K47/10 A61K47/44
 A61P17/00 A61P17/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, FSTA, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>LAMBA S ET AL: "Combination therapy with vitamin D analogues." BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 144, no. Supplement 58, April 2001 (2001-04), pages 27-32, XP002253887 ISSN: 0007-0963 abstract page 27, column 2, paragraphs 2,3 - page 28, column 2, paragraph 3 page 28, column 2, paragraph 5 - page 29, column 1, paragraph 1 page 31, column 2, paragraphs 1,4,5</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2005

Date of mailing of the international search report

03/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

HOUYVET, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/FR2005/001497

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 610 978 A (HARTZSHTARK ABRAHAM ET AL) 9 September 1986 (1986-09-09) cited in the application column 2, lines 9-16,61-68 column 3, lines 5,6,47,48 column 4, paragraph 13-28 examples 2,6,8,11	1-14
Y	WO 00/64450 A (HOEY GERT ;DIDRIKSEN ERIK (DK); LEO PHARM PROD LTD (DK)) 2 November 2000 (2000-11-02) cited in the application page 1, lines 4-21 page 3, lines 5-9,18,19 page 9, lines 5,14,15,20-26 page 11, line 4 page 15, lines 15-17	1-14
Y	AUSTAD J ET AL: "Clobetasol propionate followed by calcipotriol is superior to calcipotriol alone in topical treatment of psoriasis." JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY: JEADV. NETHERLANDS JUL 1998, vol. 11, no. 1, July 1998 (1998-07), pages 19-24, XP001154650 ISSN: 0926-9959 abstract page 24, paragraph 3	1-14
Y	US 2003/170194 A1 (PIOTROWIAK RALF ET AL) 11 September 2003 (2003-09-11) page 1, paragraphs 1,4,5,7,9,10,12 page 2, paragraphs 16,22,28 page 3, paragraph 35-37 page 4, paragraphs 39,41; example 1	1-14
Y	FR 2 737 118 A (L'OREAL) 31 January 1997 (1997-01-31) page 2, lines 5-7,20 - page 4, line 20 page 6, lines 42,43 page 7, line 16 page 9, lines 1,2,23,24	1-14
Y	EP 0 966 972 A (DOW CORNING FRANCE S.A) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application page 2, paragraphs 1-6,10,13 page 3, paragraph 17-24	1-14
Y	FR 2 740 038 A (LABORATOIRE L LAFON) 25 April 1997 (1997-04-25) page 2, line 12 - page 5, line 26	1-14
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001497

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 709 131 A (CILAG LABORATOIRE) 24 February 1995 (1995-02-24) page 2, lines 28-31 page 3, lines 11-18 page 4, lines 5,6 page 6, lines 19-30 -----	1-14
P,X	WO 2004/112798 A (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C; MALLARD, CLAIRE; PITRE, FRANCK) 29 December 2004 (2004-12-29) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/001497

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4610978	A	09-09-1986	DE 3478989 D1 EP 0129003 A2 HK 67192 A NL 950024 I1 SG 66492 G	24-08-1989 27-12-1984 11-09-1992 02-01-1996 04-12-1992
WO 0064450	A	02-11-2000	AU 774600 B2 AU 2278300 A BG 106030 A BR 0009956 A CA 2370565 A1 CN 1351499 A CZ 20013739 A3 EP 1178808 A1 HK 1045650 A1 HR 20010779 A1 HU 0200879 A2 JP 2002542293 T MX PA01010676 A NO 20015175 A NZ 515142 A PL 351387 A1 RU 2238734 C2 SK 15182001 A3 US 6753013 B1	01-07-2004 10-11-2000 31-05-2002 08-01-2002 02-11-2000 29-05-2002 12-06-2002 13-02-2002 08-04-2005 31-12-2002 28-08-2002 10-12-2002 20-08-2003 23-10-2001 30-01-2004 07-04-2003 27-10-2004 04-06-2002 22-06-2004
US 2003170194	A1	11-09-2003	AU 7383901 A WO 0187344 A1 DE 10024413 A1 EP 1282446 A1 JP 2003533491 T	26-11-2001 22-11-2001 06-12-2001 12-02-2003 11-11-2003
FR 2737118	A	31-01-1997	AU 679663 B2 AU 5943096 A CA 2182226 A1 DE 69600065 D1 DE 69600065 T2 EP 0755675 A1 ES 2109832 T3 JP 2965510 B2 JP 9040548 A US 6136332 A	03-07-1997 13-02-1997 29-01-1997 23-10-1997 08-01-1998 29-01-1997 16-01-1998 18-10-1999 10-02-1997 24-10-2000
EP 0966972	A	29-12-1999	NONE	
FR 2740038	A	25-04-1997	AT 220899 T AU 713474 B2 AU 7306396 A CN 1202819 A DE 69622574 D1 DE 69622574 T2 DK 855907 T3 EP 0855907 A1 ES 2179213 T3 WO 9715295 A1 HU 9802983 A2 JP 2000500436 T NZ 320337 A	15-08-2002 02-12-1999 15-05-1997 23-12-1998 29-08-2002 19-12-2002 11-11-2002 05-08-1998 16-01-2003 01-05-1997 28-06-1999 18-01-2000 23-12-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/001497

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2740038	A		PT 855907 T	29-11-2002
			US 6325990 B1	04-12-2001
FR 2709131	A	24-02-1995	AT 227562 T	15-11-2002
			CA 2130305 A1	19-02-1995
			DE 69431700 D1	19-12-2002
			DE 69431700 T2	26-02-2004
			EP 0639372 A1	22-02-1995
			JP 7233091 A	05-09-1995
			US 5582815 A	10-12-1996
WO 2004112798	A	29-12-2004	FR 2856301 A1	24-12-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2005/001497

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/593 A61K31/57 A61K9/12 A61K47/10 A61K47/44
 A61P17/00 A61P17/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, FSTA, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>LAMBA S ET AL: "Combination therapy with vitamin D analogues." BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 144, no. Supplement 58, avril 2001 (2001-04), pages 27-32, XP002253887 ISSN: 0007-0963 abrégé page 27, colonne 2, alinéas 2,3 - page 28, colonne 2, alinéa 3 page 28, colonne 2, alinéa 5 - page 29, colonne 1, alinéa 1 page 31, colonne 2, alinéas 1,4,5</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-14



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 octobre 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/11/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

HOUYVET, C

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 4 610 978 A (HARTZSHTARK ABRAHAM ET AL) 9 septembre 1986 (1986-09-09) cité dans la demande colonne 2, ligne 9-16, 61-68 colonne 3, ligne 5, 6, 47, 48 colonne 4, alinéa 13-28 exemples 2, 6, 8, 11	1-14
Y	WO 00/64450 A (HOEY GERT ; DIDRIKSEN ERIK (DK); LEO PHARM PROD LTD (DK)) 2 novembre 2000 (2000-11-02) cité dans la demande page 1, ligne 4-21 page 3, ligne 5-9, 18, 19 page 9, ligne 5, 14, 15, 20-26 page 11, ligne 4 page 15, ligne 15-17	1-14
Y	AUSTAD J ET AL: "Clobetasol propionate followed by calcipotriol is superior to calcipotriol alone in topical treatment of psoriasis." JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY: JEADV. NETHERLANDS JUL 1998, vol. 11, no. 1, juillet 1998 (1998-07), pages 19-24, XP001154650 ISSN: 0926-9959 abrégé page 24, alinéa 3	1-14
Y	US 2003/170194 A1 (PIOTROWIAK RALF ET AL) 11 septembre 2003 (2003-09-11) page 1, alinéas 1, 4, 5, 7, 9, 10, 12 page 2, alinéas 16, 22, 28 page 3, alinéa 35-37 page 4, alinéas 39, 41; exemple 1	1-14
Y	FR 2 737 118 A (L'OREAL) 31 janvier 1997 (1997-01-31) page 2, ligne 5-7, 20 - page 4, ligne 20 page 6, ligne 42, 43 page 7, ligne 16 page 9, ligne 1, 2, 23, 24	1-14
Y	EP 0 966 972 A (DOW CORNING FRANCE S.A) 29 décembre 1999 (1999-12-29) cité dans la demande page 2, alinéas 1-6, 10, 13 page 3, alinéa 17-24	1-14
Y	FR 2 740 038 A (LABORATOIRE L LAFON) 25 avril 1997 (1997-04-25) page 2, ligne 12 - page 5, ligne 26	1-14
	----- -/--	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 709 131 A (CILAG LABORATOIRE) 24 février 1995 (1995-02-24) page 2, ligne 28-31 page 3, ligne 11-18 page 4, ligne 5,6 page 6, ligne 19-30 -----	1-14
P,X	WO 2004/112798 A (GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C; MALLARD, CLAIRE; PITRE, FRANCK) 29 décembre 2004 (2004-12-29) le document en entier -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2005/001497

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4610978	A	09-09-1986	DE 3478989 D1	24-08-1989
			EP 0129003 A2	27-12-1984
			HK 67192 A	11-09-1992
			NL 950024 I1	02-01-1996
			SG 66492 G	04-12-1992
WO 0064450	A	02-11-2000	AU 774600 B2	01-07-2004
			AU 2278300 A	10-11-2000
			BG 106030 A	31-05-2002
			BR 0009956 A	08-01-2002
			CA 2370565 A1	02-11-2000
			CN 1351499 A	29-05-2002
			CZ 20013739 A3	12-06-2002
			EP 1178808 A1	13-02-2002
			HK 1045650 A1	08-04-2005
			HR 20010779 A1	31-12-2002
			HU 0200879 A2	28-08-2002
			JP 2002542293 T	10-12-2002
			MX PA01010676 A	20-08-2003
			NO 20015175 A	23-10-2001
			NZ 515142 A	30-01-2004
			PL 351387 A1	07-04-2003
			RU 2238734 C2	27-10-2004
			SK 15182001 A3	04-06-2002
			US 6753013 B1	22-06-2004
US 2003170194	A1	11-09-2003	AU 7383901 A	26-11-2001
			WO 0187344 A1	22-11-2001
			DE 10024413 A1	06-12-2001
			EP 1282446 A1	12-02-2003
			JP 2003533491 T	11-11-2003
FR 2737118	A	31-01-1997	AU 679663 B2	03-07-1997
			AU 5943096 A	13-02-1997
			CA 2182226 A1	29-01-1997
			DE 69600065 D1	23-10-1997
			DE 69600065 T2	08-01-1998
			EP 0755675 A1	29-01-1997
			ES 2109832 T3	16-01-1998
			JP 2965510 B2	18-10-1999
			JP 9040548 A	10-02-1997
			US 6136332 A	24-10-2000
EP 0966972	A	29-12-1999	AUCUN	
FR 2740038	A	25-04-1997	AT 220899 T	15-08-2002
			AU 713474 B2	02-12-1999
			AU 7306396 A	15-05-1997
			CN 1202819 A	23-12-1998
			DE 69622574 D1	29-08-2002
			DE 69622574 T2	19-12-2002
			DK 855907 T3	11-11-2002
			EP 0855907 A1	05-08-1998
			ES 2179213 T3	16-01-2003
			WO 9715295 A1	01-05-1997
			HU 9802983 A2	28-06-1999
			JP 2000500436 T	18-01-2000
			NZ 320337 A	23-12-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2005/001497

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2740038	A		PT 855907 T	29-11-2002
			US 6325990 B1	04-12-2001
FR 2709131	A	24-02-1995	AT 227562 T	15-11-2002
			CA 2130305 A1	19-02-1995
			DE 69431700 D1	19-12-2002
			DE 69431700 T2	26-02-2004
			EP 0639372 A1	22-02-1995
			JP 7233091 A	05-09-1995
			US 5582815 A	10-12-1996
WO 2004112798	A	29-12-2004	FR 2856301 A1	24-12-2004